



## AUSLEGESCHRIFT 1 156 415

C 23976 IV d/12p

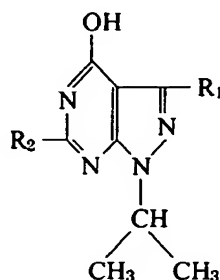
ANMELDETAG: 26. APRIL 1961

BEKANNTMACHUNG  
DER ANMELDUNG  
UND AUSGABE DER

AUSLEGESCHRIFT: 31. OKTOBER 1963

## 1

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der Formel

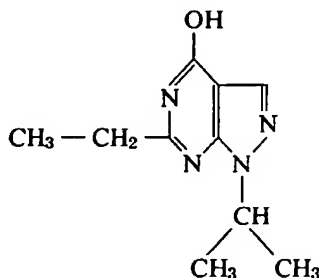


worin  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und  $R_2$  einen Alkylrest bedeutet, oder von ihren tautomeren Formen und von ihren Salzen.

Alkylreste sind insbesondere niedere Alkylreste, wie Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, Pentyl-(1)-, Pentyl-(2)-, Pentyl-(3)-, 2-Methyl-butyl-(3)- oder Hexylreste.

Die neuen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere sind sie coronarerweiternd wirksam. Auch eine hemmende Wirkung auf das zentrale Nervensystem ist vorhanden. Die neuen Verbindungen können somit als Heilmittel, insbesondere bei Durchblutungsstörungen des Herzmuskels, aber auch als Zwischenprodukte zur Herstellung solcher Heilmittel dienen.

Besonders wertvoll als coronarerweiterndes Mittel ist das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



und seine Salze.

Die neuen Verbindungen sind bekannten Verbindungen gleicher Wirkungsrichtung überlegen. So bewirkt beispielsweise das 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin am isolierten Ka-

## Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]- pyrimidinen

Anmelder:

CIBA Aktiengesellschaft, Basel (Schweiz)

Vertreter: Dipl.-Ing. E. Splanemann,  
Patentanwalt, Hamburg 36, Neuer Wall 10

Beanspruchte Priorität:

Schweiz vom 11. Mai 1960 und 4. April 1961  
(Nr. 5403 und Nr. 3930)

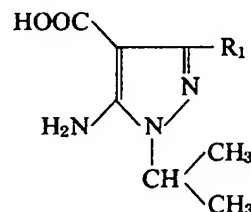
Dr. Paul Schmidt, Therwil, Dr. Kurt Eichenberger  
und Dr. Max Wilhelm, Basel (Schweiz),  
sind als Erfinder genannt worden

## 2

ninchenherzen in der Versuchsanordnung nach Langendorff in einer Konzentration von 10  $\mu$ /ml eine Vermehrung des Coronardurchflusses von 86%, während das aus der deutschen Auslegeschrift 1 056 613 bekannte 1-Isopropyl-4-diäthylamino-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin in der gleichen Konzentration nur eine Steigerung von 60% bewirkt.

Die neuen Verbindungen werden erhalten, wenn man in an sich bekannter Weise entweder

a) eine 3-Aminopyrazol-4-carbonsäure der allgemeinen Formel

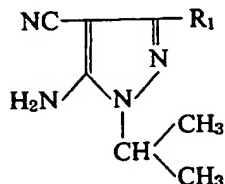


oder ihre Ester, Halogenide oder das Amid gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel  $R_2 - \text{COOH}$  oder ihren

3

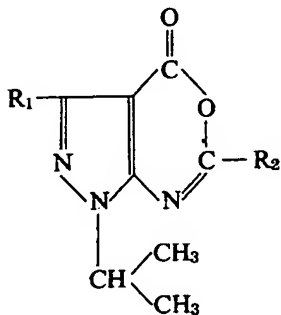
Estern, Halogeniden oder Iminoäthern oder ihrem Anhydrid oder Amid oder deren Schwefelderivaten oder mit ihrem Amidin oder Nitril unter der Maßgabe umgesetzt, daß die Kondensation in Gegenwart von Ammoniak durchgeführt wird, wenn nicht wenigstens eine der Carboxygruppen funktionell so abgewandelt ist, daß sie ein Stickstoffatom aufweist, und anschließend ein allenfalls als Zwischenprodukt erhaltenes, an der Aminogruppe substituiertes 3-Aminopyrazolderivat durch gegebenenfalls in Gegenwart von Ammoniak durchgeführtes Erhitzen auf höhere Temperaturen cyclisiert oder

- b) ein 3-Amino-4-cyanpyrazol der allgemeinen Formel



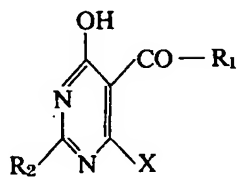
mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel  $R_2 - \text{COOH}$  oder ihren Estern, Halogeniden, Iminoäthern oder ihrem Anhydrid umgesetzt, in der so erhaltenen Verbindung die Cyangruppe in 4-Stellung durch Behandlung mit einem Alkalihydroxyd und einem Oxydationsmittel in die Amidgruppe überführt, wobei der Pyrimidinring geschlossen wird, oder

- c) ein 4-Oxopyrazolo[3,4-d]oxazin der allgemeinen Formel

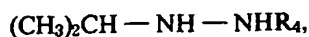


mit Ammoniak erwärmt oder

- d) ein 4-Hydroxypyrimidin der allgemeinen Formel



worin X für eine freie oder verätherte Mercapto-Gruppe oder ein Halogenatom steht, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel

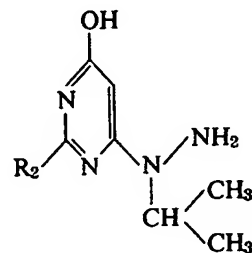


worin  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Acyl-

4

gruppe bedeutet, umgesetzt und gegebenenfalls vor oder gleichzeitig mit dem Ringschluß die Acylgruppe abhydrolysiert oder

- e) ein 6-Hydrazino-4-hydroxypyrimidin der allgemeinen Formel



- mit einer Säure der allgemeinen Formel  $R_1 - \text{COOH}$  oder einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure erwärmt

und gegebenenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen mit Basen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

- Die Verfahrensweise a) kann z. B. so durchgeführt werden, daß man die 3-Aminopyrazol-4-carbonsäure oder einen Ester oder ein Halogenid davon mit einem Amid, Thioamid, Nitril oder Amidin der Carbonsäure der Formel  $R_2 - \text{COOH}$  oder ein 3-Aminopyrazol-4-carbonsäureamid mit der Carbonsäure der Formel  $R_2 - \text{COOH}$ , ihrem Anhydrid oder einem Ester, Halogenid, Iminoäther, Thioiminoäther oder ihrem Amid, Thioamid, Amidin oder Nitril umgesetzt, wobei je nach den eingesetzten Stoffen noch Ammoniak zugesetzt wird.

- Die Kondensation erfolgt vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, gegebenenfalls in Anwesenheit von Verdünnungs- und/oder Kondensationsmitteln im offenen oder geschlossenen Gefäß. Überraschenderweise wurde dabei gefunden, daß die Umsetzung sehr vorteilhaft unter Verwendung der 3-Aminopyrazol-4-carbonsäureester, z. B. der Alkylester, und eines Nitrils der Formel  $R_2 - \text{CN}$  vorgenommen wird, wobei zweckmäßig ein Kondensationsmittel, vorzugsweise ein Alkalimetall, z. B. Natrium, gegebenfalls in Form seines Amids, Hydrids oder eines Alkoholates, oder eine andere starke Base, wie Trimethylbenzyl-ammoniumhydroxyd, verwendet wird. Hierbei ist auch die Verwendung von Verdünnungsmitteln, wie Benzol, Toluol, Xylol oder Äthern, vorteilhaft.

- Bei der Verfahrensweise b) kommt als Oxydationsmittel für die Überführung der Cyanogruppe in die Carbamylgruppe beispielsweise Wasserstoffperoxyd in Frage.

- Bei der Umsetzung gemäß Verfahrensweise c) wird intermediär das Säureamid gebildet. Die als Ausgangsstoffe verwendeten Oxazine werden z. B. durch Wasserabspaltung aus 2-Isopropyl-4-carboxypyrazolen, die in 3-Stellung durch die Gruppe  $-\text{NH} - \text{CO} - R_2$  substituiert sind, z. B. mittels Anhydriden, wie Acetanhydrid, gewonnen.

- Bei der Verfahrensweise e) wird die Säure der Formel  $R_1 - \text{COOH}$  vorzugsweise in Form eines reaktionsfähigen Derivates, wie des Anhydrids, des Amids, oder gegebenenfalls eines Orthoesters verwendet.

Die genannten Reaktionen werden in üblicher Weise, gegebenenfalls in Anwesenheit von Verdünnungs- und/oder Kondensationsmitteln und/oder Katalysatoren, bei gewöhnlicher oder gegebenenfalls erhöhter Temperatur durchgeführt.

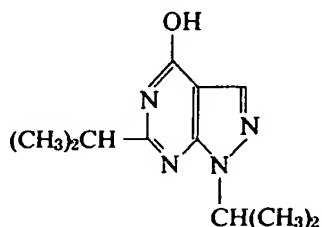
Die erhaltenen Oxyverbindungen können in üblicher Weise in ihre Salze mit Basen, wie z. B. Metallsalze, wie Alkalimetallsalze, z. B. Natrium- oder Kaliumsalze, übergeführt werden, z. B. durch Behandlung mit entsprechenden Basen. Die Salze ihrerseits lassen sich in die freien Oxyverbindungen umwandeln, zweckmäßig durch Behandlung mit Säuren.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder lassen sich nach an sich bekannten Methoden herstellen.

Die Erfindung wird in den nachfolgenden Beispielen näher beschrieben. Die Temperaturen sind in Celsiusgraden angegeben.

### Beispiel 1

In 160 cm<sup>3</sup> Isobutyronitril werden 39,6 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 9,2 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Man erhitzt innerhalb einer Stunde auf 110° und hält 4 Stunden unter Rühren diese Temperatur. Nach dem Erkalten versetzt man mit 15 cm<sup>3</sup> Äthanol, dampft im Vakuum zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in 100 cm<sup>3</sup> 2 n-Natronlauge auf und schüttelt die alkalische Lösung mit Chloroform aus. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe von 5 n-Salzsäure auf einen pH-Wert von 5 bis 6 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird mehrmals aus Äthanol umkristallisiert. 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-isopropyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

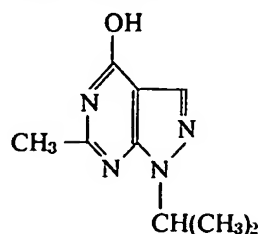


wird so in weißen Kristallen vom Schmelzpunkt 175 bis 177° erhalten; Ausbeute: 16 g.

### Beispiel 2

Zu einer Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 50 cm<sup>3</sup> Acetonitril gibt man 2,3 g Natrium unter Eiskühlung. Die Temperatur darf während der Reaktion nicht über 30° steigen. Sobald die exotherme Reaktion beendet ist, erhitzt man 4 Stunden auf 90 bis 95°. Das Reaktionsgemisch wird dann abgekühlt und mit 100 cm<sup>3</sup> Äthanol versetzt. Man dampft im Vakuum zur Trockne ein. gibt zum Rückstand 150 cm<sup>3</sup> 2 n-Natronlauge und extrahiert das überschüssige Acetonitril mit Chloroform. Die wäßrige Phase wird durch Zugabe von 5 n-Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 bis 4 gestellt, wobei nach längerem Stehen ein fester Niederschlag ausfällt, den man abfiltriert und aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält das 1-Isopropyl-4-hydroxy-

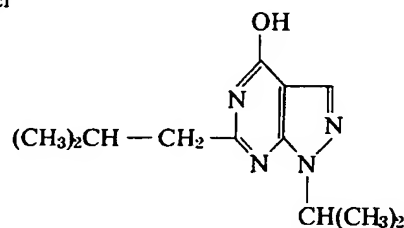
6-methyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



in weißen Kristallen; F. 195 bis 196°; Ausbeute: 3,5 g.

### Beispiel 3

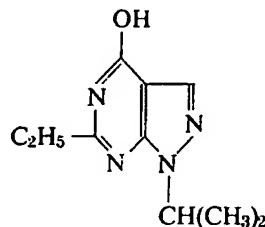
In 100 cm<sup>3</sup> Isovaleronitril werden 19,8 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol und 4,6 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Man erhitzt vorsichtig innerhalb einer Stunde auf 110°, hält dann 4 Stunden diese Temperatur, versetzt nach dem Erkalten mit 150 cm<sup>3</sup> Äthanol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2 n-Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung vom Ungelösten mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6 n-Salzsäure auf einen pH-Wert von 4 bis 5 gestellt, wobei ein festes Produkt ausfällt. Letzteres wird aus Äthanol umkristallisiert. Man erhält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-(2'-methyl-propyl)-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel



in weißen Kristallen; F. 114 bis 116°; Ausbeute: 9 g.

### Beispiel 4

In eine Lösung von 9,9 g 2-Isopropyl-3-amino-4-carbäthoxy-pyrazol in 100 g Propionitril werden unter Kühlung mit Wasser 2,3 g Natrium fein zerkleinert eingetragen. Sobald die exotherme Reaktion beendet ist, erhitzt man 4 Stunden unter Rühren auf 100 bis 110°, versetzt nach dem Erkalten mit 100 cm<sup>3</sup> Alkohol und dampft im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird in 150 cm<sup>3</sup> 2 n-Natronlauge aufgenommen, die alkalische Lösung wird zur Abtrennung von Ungelöstem mit Chloroform ausgeschüttelt und dann mit 6 n-Salzsäure auf den pH-Wert 6 gestellt, wonach ein schmieriges Produkt ausfällt. Dieses wird aus Alkohol umkristallisiert. Man erhält so 1-Isopropyl-4-hydroxy-6-äthyl-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin der Formel

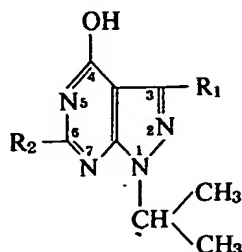


in farblosen Kristallen; F. 180 bis 182°; Ausbeute: 4,2 g.

7

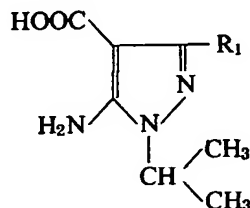
## PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 1-Isopropyl-4-hydroxy-pyrazolo[3,4-d]pyrimidinen der allgemeinen Formel



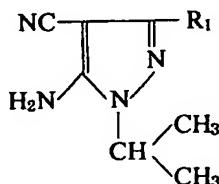
worin  $R_1$  ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest und  $R_2$  einen Alkylrest bedeutet, oder von ihren tautomeren Formen und von ihren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise entweder

- a) eine 3-Aminopyrazol-4-carbonsäure der allgemeinen Formel



oder ihre Ester, Halogenide oder das Amid gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel  $R_2 - COOH$  oder ihren Estern, Halogeniden oder Iminoäthern oder ihrem Anhydrid oder Amid oder deren Schwefelderivaten oder mit ihrem Amidin oder Nitril unter der Maßgabe umgesetzt, daß die Kondensation in Gegenwart von Ammoniak durchgeführt wird, wenn nicht wenigstens eine der Carboxygruppen funktionell so abgewandelt ist, daß sie ein Stickstoffatom aufweist, und anschließend ein allenfalls als Zwischenprodukt erhaltenes, an der Aminogruppe substituiertes 3-Aminopyrazolderivat durch gegebenenfalls in Gegenwart von Ammoniak durchgeführtes Erhitzen auf höhere Temperaturen cyclisiert oder

- b) ein 3-Amino-4-cyanpyrazol der allgemeinen Formel

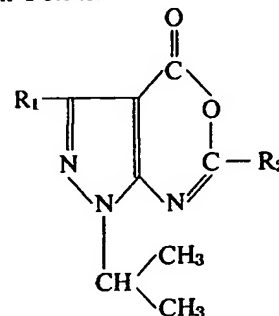


mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel  $R_2 - COOH$  oder ihren Estern, Halogeniden, Iminoäthern oder ihrem An-

8

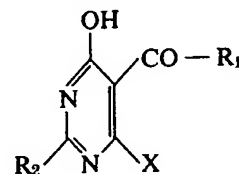
hydrid umgesetzt, in der so erhaltenen Verbindung die Cyangruppe in 4-Stellung durch Behandlung mit einem Alkalihydroxyd und einem Oxydationsmittel in die Amidgruppe überführt, wobei der Pyrimidinring geschlossen wird, oder

- c) ein 4-Oxypyrazolo[3,4-d]oxazin der allgemeinen Formel



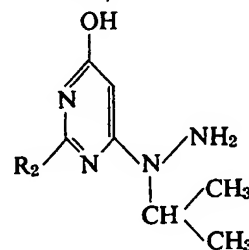
mit Ammoniak erwärmt oder

- d) ein 4-Hydroxypyrimidin der allgemeinen Formel



worin X für eine freie oder verätherte Mercaptogruppe oder ein Halogenatom steht, mit einem Hydrazin der allgemeinen Formel  $(CH_3)_2CH - NH - NHR_4$ , worin  $R_4$  ein Wasserstoffatom oder eine Acylgruppe bedeutet, umgesetzt und gegebenenfalls vor oder gleichzeitig mit dem Ringschluß die Acylgruppe abhydrolysiert oder

- e) ein 6-Hydrazino-4-hydroxypyrimidin der allgemeinen Formel



mit einer Säure der allgemeinen Formel  $R_1 - COOH$  oder einem reaktionsfähigen Derivat einer solchen Säure erwärmt

und gegebenenfalls anschließend erhaltene freie Verbindungen mit Basen in ihre Salze oder erhaltene Salze in die freien Verbindungen überführt.

In Betracht gezogene Druckschriften:  
Deutsche Auslegeschrift Nr. 1 056 613;  
Journ. org. chem., 23 [1958], S. 189 ff.